

Summary

This invention deals with a medical device with osteoconductive properties for aiding in bone regeneration and reconstruction. This bioactive material is made of ceramic hydroxyapatite and/or ceramic calcium triphosphate and/or mixtures of the two materials and has a total interconnected and controlled porosity in the range of 30-80%. The porosity is further characterised by two porometric features: an interconnected porosity in the range of 6-100 micron for the flux of physiological liquids and a macroporosity in the range of 6-100 micron for the formation of new bone tissue by developing osteons.

Said medical device is obtained by a procedure which comprises the following 5 phases. In the first phase, the components, which are hydroxyapatite or tricalcium phosphate or mixtures of the two materials, distilled water or organic solvents, fluidizing agents and/or ligands for the manufacture of the ceramic casting slip, are mixed.

In the second phase, the casting slip is impregnated on the surface of a porous matrix, which is of natural or synthetic origin and is chosen beforehand. This selection beforehand is done by selecting a porous matrix surface on which the casting slip, due to its wettability, adsorbs or deposits itself on best. In the third phase, the porous component just made undergoes drying treatment to allow the elimination of water or organic solvent remaining within the casting slip. This drying step can be done at room temperature in the presence of air or, always in the presence of air, under controlled temperature and humidity.

In the fourth phase, the dried porous component undergoes a cycle of calcification in the presence of air. This thermal cycle allows for the elimination of the compounds substantially made of carbon, hydrogen and oxygen in both the porous support structure and all the additives of the casting slip, fluidizing agent and/or ligands, thanks to their total combustion which is completed within 250-900°C, the thermal treatment is done in an air flux oven to allow the complete combustion of the organic substances present..

In the fifth phase the porous component is sintered by treating it to higher temperatures which are comprised between 900 and 1400°C for a period that varies from half to 4 hours at the maximum temperature. Once sintering has been completed, the cooling procedure reaches room temperature in such a way that the piece thus made is worked upon mechanically and made into the specific dimensions required.



REG. 1

MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
DIREZIONE GENERALE PER LO SVILUPPO PRODUTTIVO E LA COMPETITIVITA'
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 01307292

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	CCIAA	data pres. domanda	classifica
000754	1999	ROMA	13/12/1999	A61F002

TITOLARE FIN-CERAMICA FAENZA S.R.L. A FAENZA (RAVENNA)

RAPPRESENTANTE MASCIOLO ALESSANDRO

INDIRIZZO MASCIOLO ALESSANDRO
VIA LEONINA, 26
00184 ROMA

TITOLO DISPOSITIVO MEDICO BIO-ATTIVO PER LA
RICOSTRUZIONE DEL TESSUTO OSSEO A BASE DI
IDROSSIAPATITE A POROSITA' CONTROLLATA.

INVENTORE ZAGHINI NICOLA
MARTINETTI ROBERTA
NATALONI ANGELO
BELPASSI ANDREA
RAVAGLIOLI ANTONIO
TAMPIERI ANNA



Roma, 30 OTTOBRE 2001

IL DIRIGENTE DELL'UFFICIO G6
F.to GIOVANNA MORELLI

PER COPIA CONFORME DELL'ORIGINALE

Consegnato il 7 DIC. 2001

Giovanna Morelli

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE: DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I):

1) Denominazione: **FIN-CERAMICA FAENZA Srl**
Residenza: **FAENZA RA**

2) Denominazione:

Residenza:

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.A.

cognome e nome: **MASCIOLO DOTT. PROF. ALESSANDRO**

denominazione studio di appartenenza: **LEONINA**

via: **LEONINA**

n. 26 | cta: |

ROMA

cap 00184 (prov) RM

C. DOMICILIO ELETTIVO: **postindirizzo: T**

via: |

n. | cta: |

cap |

(prov) |

D. TITOLO:

classe proposta (sez/c/ci)

gruppo/sottogruppo

**DISPOSITIVO MEDICO BIO-ATTIVO PER LA RICOSTRUZIONE DEL TESSUTO
OSSEO A BASE DI IDROSSIAPATITE A POROSITÀ CONTROLLATA**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome:

1) **ZAGHINI NICOLA**

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

cognome nome

2) **MARTINETTI ROBERTA**

3) **NATALONI ANGELO**

4) **BELPASSI ANDREA**

F. PRIORITA:

razione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

telefono

SR

SCOLLEGIMENTO RISERVE

DATA

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 21) 22) 23) 24) 25) 26) 27) 28) 29) 30) 31) 32) 33) 34) 35) 36) 37) 38) 39) 40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47) 48) 49) 50) 51) 52) 53) 54) 55) 56) 57) 58) 59) 60) 61) 62) 63) 64) 65) 66) 67) 68) 69) 70) 71) 72) 73) 74) 75) 76) 77) 78) 79) 80) 81) 82) 83) 84) 85) 86) 87) 88) 89) 90) 91) 92) 93) 94) 95) 96) 97) 98) 99) 100) 101) 102) 103) 104) 105) 106) 107) 108) 109) 110) 111) 112) 113) 114) 115) 116) 117) 118) 119) 120) 121) 122) 123) 124) 125) 126) 127) 128) 129) 130) 131) 132) 133) 134) 135) 136) 137) 138) 139) 140) 141) 142) 143) 144) 145) 146) 147) 148) 149) 150) 151) 152) 153) 154) 155) 156) 157) 158) 159) 160) 161) 162) 163) 164) 165) 166) 167) 168) 169) 170) 171) 172) 173) 174) 175) 176) 177) 178) 179) 180) 181) 182) 183) 184) 185) 186) 187) 188) 189) 190) 191) 192) 193) 194) 195) 196) 197) 198) 199) 200) 201) 202) 203) 204) 205) 206) 207) 208) 209) 210) 211) 212) 213) 214) 215) 216) 217) 218) 219) 220) 221) 222) 223) 224) 225) 226) 227) 228) 229) 230) 231) 232) 233) 234) 235) 236) 237) 238) 239) 240) 241) 242) 243) 244) 245) 246) 247) 248) 249) 250) 251) 252) 253) 254) 255) 256) 257) 258) 259) 260) 261) 262) 263) 264) 265) 266) 267) 268) 269) 270) 271) 272) 273) 274) 275) 276) 277) 278) 279) 280) 281) 282) 283) 284) 285) 286) 287) 288) 289) 290) 291) 292) 293) 294) 295) 296) 297) 298) 299) 300) 301) 302) 303) 304) 305) 306) 307) 308) 309) 310) 311) 312) 313) 314) 315) 316) 317) 318) 319) 320) 321) 322) 323) 324) 325) 326) 327) 328) 329) 330) 331) 332) 333) 334) 335) 336) 337) 338) 339) 340) 341) 342) 343) 344) 345) 346) 347) 348) 349) 350) 351) 352) 353) 354) 355) 356) 357) 358) 359) 360) 361) 362) 363) 364) 365) 366) 367) 368) 369) 370) 371) 372) 373) 374) 375) 376) 377) 378) 379) 380) 381) 382) 383) 384) 385) 386) 387) 388) 389) 390) 391) 392) 393) 394) 395) 396) 397) 398) 399) 400) 401) 402) 403) 404) 405) 406) 407) 408) 409) 410) 411) 412) 413) 414) 415) 416) 417) 418) 419) 420) 421) 422) 423) 424) 425) 426) 427) 428) 429) 430) 431) 432) 433) 434) 435) 436) 437) 438) 439) 440) 441) 442) 443) 444) 445) 446) 447) 448) 449) 450) 451) 452) 453) 454) 455) 456) 457) 458) 459) 460) 461) 462) 463) 464) 465) 466) 467) 468) 469) 470) 471) 472) 473) 474) 475) 476) 477) 478) 479) 480) 481) 482) 483) 484) 485) 486) 487) 488) 489) 490) 491) 492) 493) 494) 495) 496) 497) 498) 499) 500) 501) 502) 503) 504) 505) 506) 507) 508) 509) 510) 511) 512) 513) 514) 515) 516) 517) 518) 519) 520) 521) 522) 523) 524) 525) 526) 527) 528) 529) 530) 531) 532) 533) 534) 535) 536) 537) 538) 539) 540) 541) 542) 543) 544) 545) 546) 547) 548) 549) 550) 551) 552) 553) 554) 555) 556) 557) 558) 559) 560) 561) 562) 563) 564) 565) 566) 567) 568) 569) 570) 571) 572) 573) 574) 575) 576) 577) 578) 579) 580) 581) 582) 583) 584) 585) 586) 587) 588) 589) 590) 591) 592) 593) 594) 595) 596) 597) 598) 599) 600) 601) 602) 603) 604) 605) 606) 607) 608) 609) 610) 611) 612) 613) 614) 615) 616) 617) 618) 619) 620) 621) 622) 623) 624) 625) 626) 627) 628) 629) 630) 631) 632) 633) 634) 635) 636) 637) 638) 639) 640) 641) 642) 643) 644) 645) 646) 647) 648) 649) 650) 651) 652) 653) 654) 655) 656) 657) 658) 659) 660) 661) 662) 663) 664) 665) 666) 667) 668) 669) 670) 671) 672) 673) 674) 675) 676) 677) 678) 679) 680) 681) 682) 683) 684) 685) 686) 687) 688) 689) 690) 691) 692) 693) 694) 695) 696) 697) 698) 699) 700) 701) 702) 703) 704) 705) 706) 707) 708) 709) 710) 711) 712) 713) 714) 715) 716) 717) 718) 719) 720) 721) 722) 723) 724) 725) 726) 727) 728) 729) 730) 731) 732) 733) 734) 735) 736) 737) 738) 739) 740) 741) 742) 743) 744) 745) 746) 747) 748) 749) 750) 751) 752) 753) 754) 755) 756) 757) 758) 759) 760) 761) 762) 763) 764) 765) 766) 767) 768) 769) 770) 771) 772) 773) 774) 775) 776) 777) 778) 779) 780) 781) 782) 783) 784) 785) 786) 787) 788) 789) 790) 791) 792) 793) 794) 795) 796) 797) 798) 799) 800) 801) 802) 803) 804) 805) 806) 807) 808) 809) 810) 811) 812) 813) 814) 815) 816) 817) 818) 819) 820) 821) 822) 823) 824) 825) 826) 827) 828) 829) 830) 831) 832) 833) 834) 835) 836) 837) 838) 839) 840) 841) 842) 843) 844) 845) 846) 847) 848) 849) 850) 851) 852) 853) 854) 855) 856) 857) 858) 859) 860) 861) 862) 863) 864) 865) 866) 867) 868) 86

1
Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

- DISPOSITIVI MEDICI BIO-ATTIVI PER LA
RICOSTRUZIONE DEL TESSUTO OSSEO A BASE DI
IDROSSIAPATITE A POROSITÀ INTERCONNESSA E
CONTROLLATA.

della FIN-CERAMICA FAENZA s.r.l., di nazionalità
italiana, con sede in Faenza (RA), via Granarolo
102.

Mandatario: MASCIOLI Prof. Dott. Alessandro c/o
A.N.D.I. Associazione Nazionale Degli Inventori con
sede in Roma, via Urbana 20.

Inventori designati:

Nicola Zaghini, Angelo Nataloni, Roberta Martinetti
e Andrea Belpassi (FIN-CERAMICA FAENZA)

Antonio Ravaglioli e Anna Tampieri (IRTEC -
Consiglio Nazionale delle Ricerche)

TESTO DELLA DESCRIZIONE

L' invenzione concerne un dispositivo medico
bioattivo di sintesi di idrossiapatite ceramica,
tricalcico fosfato ceramico o miscela dei due
materiali a porosità interconnessa e controllata ed
il relativo procedimento di produzione.

E' noto come la necessità di colmare la perdita
di sostanza ossea è stata costante nella storia
della medicina. Per colmare tali perdite il
chirurgo utilizza usualmente trapianti eterologhi
(da cadavere o da animale) o osso autologo
prelevato dallo stesso paziente.

L' osso eterologo da cadavere ha il vantaggio di
avere le caratteristiche meccaniche richieste,
possiede capacità osteogenica ed è completamente
riassorbito e sostituito da osso di neo-formazione.

Gli svantaggi si riferiscono principalmente alla possibile trasmissione di germi patogeni, da cui conseguono costi legati ad analisi immunitarie di controllo, e costi notevoli di preparazione e di conservazione.

L'osso eterologo di provenienza animale presenta gli stessi vantaggi della soluzione precedente con punti di svantaggio che riguardano principalmente l'approvvigionamento del materiale, le reazioni immunitarie dell'organismo ospite verso il tessuto trapiantato e la possibile trasmissione di germi patogeni.

La soluzione relativa all'uso dell'osso autologo presenta notevoli vantaggi in termine di risultati clinici finali, ma richiede, per il paziente, un secondo intervento chirurgico, con i relativi costi, ed è limitato a ricostruzioni ossee di piccola entità.

Per risolvere queste problematiche la ricerca ha puntato, da qualche decina di anni, sulla ricostruzione e rigenerazione ossea a base di prodotti biocompatibili di sintesi.

Scopo della presente invenzione è quello di provvedere un dispositivo medico biocompatibile e bioattivo in grado di aiutare i meccanismi di rigenerazione, che già funzionano nell'organismo umano, attraverso l'azione osteoconduttiva del componente al fine di favorire la formazione di nuovo tessuto osseo.

Lo scopo si raggiunge, secondo l'invenzione, con un dispositivo medico bioattivo in materiale ceramico di sintesi a base di calcio e fosforo (idrossiapatite, tricalcio fosfato o miscele dei

due materiali) come elemento bioattivo ad azione osteoconduttiva con una morfologia del componente caratterizzata da una porosità interconnessa e controllata.

L' Idrossiapatite ed il tricalcio fosfato di sintesi sono materiali inorganici a base di calcio e fosforo e come composizione chimica sono l'equivalente della componente minerale dell' osso. La loro microstruttura inoltre è di tipo haversiano identica a quella dell' osso naturale.

A fronte di queste due caratteristiche l' organismo riconosce questi materiali simili ai tessuti di cui è costituito e si integra perfettamente con essi (osteoconduzione di legame).

Idrossiapatite e tricalcio fosfato soddisfano pienamente le diverse necessità nel campo della chirurgia come sostituenti di porzioni ossee nella ricostruzione o rigenerazione del tessuto osseo grazie anche alle buone caratteristiche biomeccaniche unite ad una facile lavorabilità in loco.

La struttura morfologica di questo dispositivo a porosità controllata in materiali ceramici a base di calcio e fosforo fa riferimento ad una architettura a porosità interconnessa il cui ruolo nella ricolonizzazione e rigenerazione ossea risulta essere di fondamentale importanza. Le interconnessioni infatti, come vie di comunicazione fra un poro e l' altro, conducono le cellule ed i vasi sanguigni attraverso i pori favorendo la ricrescita ossea all' interno del dispositivo ceramico.

La morfologia porosimetrica di questo dispositivo è caratterizzata da un volume totale dei pori variabile dal 30% al 80% e, come dimensione, è caratterizzata da due livelli porosimetrici: una porosità interconnessa, derivante dalla combustione delle fibre del supporto poroso e dalle lacune e spazi intergranulari, con una dimensione dei pori compresi nel campo da 6 a 100 micron e da una macroporosità, tipica della matrice porosa, con una dimensione dei pori da 100 a 2500 micron.

I due livelli di porosità di questi dispositivi rispondono a specifiche esigenze applicative:

- la porosità interconnessa, con dimensione a livello di pochi micron: 6 - 100, permette il flusso dei liquidi fisiologici, cellule e vasi sanguigni; e con esso la continua alimentazione dell'area di intervento chirurgico
- la macroporosità, con dimensione a livelli di decine e centinaia di micron: 100 - 2500, permette l'accrescimento di nuovo tessuto osseo attraverso la colonizzazione e la proliferazione da parte degli osteoblasti di questi macropori (osteogenesi)

La morfologia dei dispositivi porosi di cui al presente brevetto fa riferimento cioè ad un sistema di porosità interconnessa, che collega i macropori, tale da consentire la formazione di nuovo tessuto osseo negli stessi attraverso la crescita e lo sviluppo degli osteoni.

Per la realizzazione di tali componenti si è reso necessario mettere a punto una tecnologica di produzione assolutamente innovativa.

Il processo produttivo della variante del dispositivo secondo la presente invenzione si basa sulla scelta di componenti porosi a base organica di composizione naturale o sintetica (cellulosa, poliuretano, etc), aventi porosità interconnessa e controllata, sui quali i composti a base di calcio e fosforo vengono adsorbiti e/o depositati riproducendone le medesime caratteristiche morfologiche.

Il procedimento di produzione, anch'esso parte integrante dell'invenzione, fa riferimento ai seguenti processi:

1. si procede alla preparazione di una barbottina composta da:
 - idrossiapatite, tricalcio fosfato o miscela dei due materiali, sotto forma di polvere;
 - liquidi (acqua o solventi organici),
 - fluidificanti e/o leganti e/o plastificanti di natura sintetica e/o di origine naturale;
2. la barbottina in idrossiapatite, tricalcio fosfato o miscela dei due materiali viene utilizzata per imbibire la matrice porosa organica di origine naturale o sintetica precedentemente citata e, grazie al grado di bagnabilità della barbottina rispetto alla matrice porosa organica, la barbottina stessa si deposita e/o si adsorbe sulle fibre e/o sulla struttura del supporto poroso;
3. il componente così realizzato è sottoposto ad un trattamento di essiccamiento che permetta

l'eliminazione del fluido contenuto nella barbottina di partenza (acqua e/o solvente organico): l'essiccamento può avvenire a temperatura ambiente in aria oppure oppure in aria a temperatura ed umidità controllata;

4. ad essiccamento avvenuto, il pezzo viene sottoposto ad un ciclo di calcinazione in aria; tale ciclo termico permette l'eliminazione sottoforma di composti a base di carbonio, idrogeno ed ossigeno sia del supporto poroso sia di tutti gli additivi della barbottina, (leganti e/o plastificanti e/o fluidificanti) grazie alla loro totale combustione che si ottiene entro i 250 ~ 900°C; il trattamento termico avviene normalmente in un forno a flusso d'aria forzata; questo permette la completa combustione delle sostanze organiche in oggetto; si procede poi con un trattamento termico di sinterizzazione del componente a temperature superiori che sono comprese fra 900 ed 1400°C; durante il ciclo di sinterizzazione normalmente viene effettuata una permanenza alla massima temperatura che può variare da 0,5 a 4 h;
5. a sinterizzazione completata, si procede al raffreddamento fino a temperatura ambiente; il pezzo così realizzato è lavorato meccanicamente e portato a misura a seconda delle specifiche dimensionali richieste dal chirurgo.

Nel seguito sono descritte alcuni varianti puramente esemplificative e non limitative, del processo produttivo dei dispositivi medici a porosità interconnessa e controllata.

In una prima variante il dispositivo medico presenta le seguenti caratteristiche:

| | |
|---------------------------|-------------|
| Idrossiapatite, % | ≥ 95 |
| Densità, g/cc. | 1,26 ± 0,15 |
| Porosità totale, % | 60 |
| Porosità 6 - 100 micron % | 44 |
| Porosità 100 - 500 micron | 38 |
| Porosità > 500 micron | 18 |

La barbottina viene preparata in un miscelatore a rulli dosando idrossiapatite in polvere (80 - 130 g, preferibilmente 95 - 125 g) con una soluzione acquosa del disperdente nel rapporto peso 1 : 0.7 - 1.3, preferibilmente 0.85 - 1.15; la soluzione acquosa (acqua bidistillata) del disperdente contiene un polielettolita sintetico nella concentrazione pari al 5 - 20% peso, preferibilmente 7 - 15%, rispetto all'acqua distillata.

Si procede alla miscelazione per un tempo pari a 1 - 3 ore fino ad ottenere una sospensione del tutto omogenea, che viene setacciata per impedire la presenza di grumi con un setaccio da 40 - 80 micron.

Parallelamente la matrice porosa di origine naturale (cellulosa) è preventivamente lavata per assicurare l'eliminazione delle sostanze saline e

delle colle utilizzate nel processo produttivo della matrice stessa.

I lavaggi con acqua bidistillata, nel numero da 2 a 5, sono eseguiti a temperature comprese fra 30 - 65 °C.

Una volta lavata ed essicata la matrice porosa (7 - 13 g, preferibilmente 9 - 12 g), si procede alla reidratazione della matrice porosa con un rapporto matrice porosa secca/acqua bidistillata pari a 1 : 1.7 - 2.3 preferibilmente 1 : 1.8 - 2.2.

Si preleva la placca reidratata ponendola in una vasca di plastica procedendo quindi all'adsorbimento uniforme della placca porosa con la barbottina dosando una quantità di barbottina pari a 19 - 26 volte il peso della placca porosa secca, preferibilmente 20 - 24 volte.

La placca porosa imbibita della barbottina di Idrossiapatite viene posizionata in una vaschetta di plastica lasciandola asciugare all'aria per un tempo totale pari a 24 e 120 ore, preferibilmente 36 - 108 ore, avendo cura di girare periodicamente la placca porosa in modo da evitare, particolarmente nella prima fase di essiccamento, la sedimentazione della barbottina.

Terminato l'essiccamento in aria, si pone la placca in muffola per un tempo pari a 12 - 36 ore, preferibilmente 18 - 32 ore, ad una temperatura di 25 - 65 °C, preferibilmente 35 - 60 °C.

Si pone la placca totalmente essiccata su una casella in Allumina posizionando la casella stessa in un forno di sinterizzazione ed impostando sullo stesso il ciclo termico:

| | |
|---|---------------|
| rampa 0 - 400/600 °C,
preferibilmente 0 - 450/570 °C | 30 - 80°C/ora |
| permanenza a 400/600 °C,
preferibilmente 0 - 450/570 °C | 0.5 - 2 ore |
| rampa 400/600 - 1100/1400 °C,
preferibilmente 450/570 - 1150/1350 °C | 50 - 200 °C |
| permanenza a 1100/1400 °C,
preferibilmente 1150/1350 °C | 0.5 - 2 ore |
| raffreddamento libero | |

A ciclo termico completato si toglie la casella di Allumina dal forno, si preleva il dispositivo chirurgico dal forno e si procede alla caratterizzazione chimico/fisica dello stesso ai fini di riscontrare la conformità dello stesso ai requisiti previsti

In una seconda possibile variante del dispositivo chirurgico esso comprende:

| | |
|---------------------------|----------------|
| Idrossiapatite, % | ≥ 95 |
| Densità, g/cc | $1,9 \pm 0,15$ |
| Porosità totale, % | 40 |
| Porosità 0 - 125 micron % | 37 |
| Porosità 125 - 500 micron | 52 |
| Porosità > 500 micron | 11 |

La barbottina viene preparata in un miscelatore a ruoli dosando idrossiapatite in polvere (90 - 140 g, preferibilmente 100 - 130 g) con una soluzione acquosa del disperdente nel rapporto peso 1 : 0,65 - 1,2, preferibilmente 0,75 - 1,10; la soluzione acquosa (acqua bidistillata) del disperdente contiene un polielettrolita sintetico nella concentrazione pari al 5 - 20% peso, preferibilmente 7 - 15%, rispetto all'acqua distillata.

Si procede alla miscelazione per un tempo pari a 1 - 3 ore fino ad ottenere una sospensione del tutto omogenea che viene setacciata per impedire la presenza di grumi con un setaccio da 40 - 60 micron. Parallelamente la matrice porosa di origine naturale (cellulosa) è preventivamente lavata per assicurare l'eliminazione delle sostanze saline e delle colle utilizzate nel processo produttivo della matrice stessa.

I lavaggi con acqua bidistillata, nel numero da 2 a 5, sono eseguiti a temperature comprese fra 30 - 65 °C.

Una volta lavata ed essicata la matrice porosa (7 - 13 g., preferibilmente 9 - 12 g.), si procede alla reidratazione della matrice porosa con un rapporto matrice porosa secca/acqua bidistillata pari a 1 : 1.7 - 2.3 preferibilmente 1 : 1.8 - 2.2

Si preleva la placca reidratata ponendola in una vasca di plastica procedendo quindi all' adsorbimento uniforme della placca porosa con la barbottina dosando una quantità di barbottina pari a 21 - 28 volte il peso della placca porosa secca, preferibilmente 23 - 27 volte.

La placca porosa imbibita della barbottina di idrossiapatite viene posizionata in una vaschetta di plastica lasciandola asciugare all' aria per un tempo totale pari a 24 e 120 ore, preferibilmente 36 - 96 ore, avendo cura di girare periodicamente la placca porosa in modo da evitare, particolarmente nella prima fase di essiccamento, la sedimentazione della barbottina

Terminato l' essiccamento in aria si pone la placca in muffola per un tempo pari a 12 - 36 ore, preferibilmente 18 - 32 ore, ad una temperatura di 25 - 65 °C, preferibilmente 35 - 60 °C

Si pone, quindi, la placca totalmente essicata su una casella in Allumina posizionando la casella stessa in un forno di sinterizzazione ed impostando sullo stesso il ciclo termico:

| | |
|--------------------------------|----------------|
| rampa 0 - 400/600 °C, | 30 - 80 °C/ora |
| preferibilmente 0 - 450/570 °C | |
| permanenza a 400/600 °C, | 0.5 - 2 ore |
| preferibilmente 0 - 450/570 °C | |

| | |
|--|---------------|
| rampa 400/600 - 1100/1400 °C, preferibilmente 450/570 - 1150/1350 °C | 5.0 - 2.00 °C |
| permanenza a 1150/1400 °C, preferibilmente 1200/1380 °C | 0.5 - 2 ore |
| raffreddamento libero | |

A ciclo termico completato si toglie la casella di Allumina dal forno, si preleva il dispositivo chirurgico dal forno e si procede alla caratterizzazione chimico/fisica dello stesso ai fini di riscontrare la conformità dello stesso ai requisiti previsti.

Nel seguito sono previsti alcuni esempi di applicazione dell'invenzione, puramente esemplificativi e non limitativi.

In un primo esempio, il dispositivo medico bioattivo ad azione osteoconduttiva presenta la seguente applicazione:

ricostruzione della corticale mastoidea: nella chirurgia della mastoide, data la sua asportazione operata in sede chirurgica, si provvede ad una reintegrazione della stessa attraverso l'impiego di un dispositivo in Idrossiapatite a porosità interconnessa e controllata pari al 60%. Questo dispositivo, per le proprietà tipiche del materiale, stabilisce un legame stabile con il tessuto osseo circostante e, nel tempo, si trasforma in matrice di neoformazione ossea. L'utilizzo di questi dispositivi in Idrossiapatite porosa per la ricostruzione della breccia ossea

nella corticale mastoidea mostra immediati vantaggi clinici quale, soprattutto, l'assenza di invasione della neocavità mastoidea da parte del tessuto cicatriziale, associata ad una migliore aerazione della stessa e ad una minima difficoltà chirurgica dell'applicazione.

In un secondo esempio, il dispositivo medico bioattivo ad azione osteoconduttiva presenta la seguente applicazione:

ricostruzione di tratti estesi della teca crânica partendo da immagine TAC della regione danneggiata: gli accidenti traumatici del capo sono divenuti particolarmente frequenti negli ultimi anni in rapporto all'incremento del traffico stradale, degli incidenti sul lavoro o nel tempo libero. Nei traumi gravi della testa è spesso coinvolta la regione encefalica, di importanza prevalente sulle altre lesioni, la cui preservazione futura diventa del tutto prioritaria per il neurochirurgo. Oltre ai traumi di cui sopra, possono presentarsi dei tumori sulla cute, angiomi capillari, per i quali la terapia prevede, come ultima fase, l'intervento chirurgico per procedere alla loro asportazione.

In tutti questi casi il trattamento chirurgico si basa sulla asportazione di tessuto osseo con conseguenti problemi di sicurezza encefalica e, come seconda priorità, di carattere solo estetico che tuttavia si riflettono fortemente sul paziente.

Sulla base dei dati tratti dalla TAC del paziente si è realizzato un modello scala 1:1 della parte di cranio mancante. Da questa simulazione si sono tratti gli elementi dimensionali per la

produzione, scala 1:1, del dispositivo chirurgico in idrossiapatite con porosità totale pari al 40% che risulta identico al difetto osseo da colmare. L'utilizzo di questi dispositivi in idrossiapatite porosa per la ricostruzione di tratti estesi della teca cranica mostra immediati vantaggi largamente positivi, nello specifico l'assenza di infiammazioni derivanti da materiali non completamente biocompatibili e la facile applicabilità in sede chirurgica.

In un terzo esempio il dispositivo medico bioattivo ad azione osteoconduttiva presenta la seguente applicazione:

rialzo del seno mascellare: la perdita dei denti posteriori superiori comporta spesso un'atrofia ossea verticale della cresta alveolare di una certa entità, tale da non permettere l'inserimento degli impianti in titanio. Secondo la classificazione di Favero-Branemark con una disponibilità di osso basale di dimensione verticale inferiore a 3 mm, non è possibile garantire la stabilità primaria degli impianti in una unica fase.

Quindi in questi casi normalmente è previsto, come prima fase, il rialzo del seno mascellare mediante osso autologo od omologo e dopo sei mesi l'inserimento degli impianti in una area già stabilizzata per la formazione di neo-osso.

Il rialzo del seno mascellare mediante innesto osseo autologo od omologo è oggi eseguito con successo secondo la tecnica di Caldwell-Luc, modificata da Tatum con finestra sinusale in anestesia locale.

A fronte dell'utilizzo di osso omologo od autologo con il relativo punto critico di stabilizzazione primaria, l'applicazione alternativa di un dispositivo medico di sintesi bioattivo, realizzabile con la stessa tecnica chirurgica, consente una stabilità primaria dell'impianto con immediato inserimento dello stesso.

L'esempio clinico è il dispositivo medico in idrossiapatite a porosità interconnessa e controllata pari al 55%.

La tecnica chirurgica si riferisce sempre alla tecnologia di Caldwell-Luc e prevede l'apertura del seno mascellare lateralmente con l'inserimento nello spazio ottenuto del componente in idrossiapatite a porosità predeterminata, precedentemente sagomato mediante una fresa da osso, in modo da ottenere un inserimento preciso e stabile all'interno del seno mascellare.

L'utilizzo di dispositivi in idrossiapatite a porosità interconnessa, variamente modellati a seconda delle specifiche esigenze, nella ricostruzione mascellare è del tutto positivo in quanto i parametri fondamentali dell'interazione tra l'impianto ed il sito osseo ricevente, rappresentati dalla forma dell'impianto stesso, dalla porosità e dalla struttura chimica, sono completamente rispettati.

In un quarto esempio il dispositivo medico bioattivo ad azione osteoconduttiva presenta la seguente applicazione:
addizione con cellule e/o fattori di crescita per la rigenerazione guidata dei tessuti ossei:
l'avanzamento delle conoscenze della biologia

cellulare e l'affinamento delle tecniche di coltura permette la ricostruzione in vitro di tessuti ossei in grado di sostituire quelli malati. Nello sviluppo in vivo di questa tecnologia il dispositivo medico in idrossiapatite a porosità interconnessa e controllata (55%) fornisce il supporto meccanico per l'adsorbimento di cellule e/o fattori di crescita ed impedisce al dispositivo stesso caratteristiche osteoinduttive suscitando risposte biologiche.

In un quinto esempio, o variante, il dispositivo medico bioattivo ad azione osteoconduttiva presenta la seguente applicazione: dispositivo poroso bioattivo per l'addizione di farmaci nel trattamento delle patologie oncologiche: un problema ancora oggi insoluto nella terapia delle neoplasie è il danno che a medio e lungo termine viene indotto all'organismo umano dai trattamenti attualmente utilizzati per queste patologie siano essi la cobaltoterapia o i trattamenti sistematici con farmaci chemioterapici. Nel caso della terapia sistematica con chemioterapici, è ben nota l'insorgenza di problemi a medio e breve termine a carico di altri organi e distretti, rispetto all'organo curato.

Per questa applicazione il dispositivo medico a porosità interconnessa e controllata in idrossiapatite (60%), dopo adsorbimento di farmaci chemioterapici, è applicabile per le terapie loco-regionali dei carcinomi; questi dispositivi sono cioè posizionabili localmente, capaci di rilasciare il farmaco a concentrazioni costanti e modulabili

non provocando cioè i danni a medio/lungo termine tipici dei trattamenti sistemici.

Parallelamente questi trattamenti loco-regionali sono caratterizzati da un superiore grado di accettazione da parte del paziente e con costi di produzione e di gestione inferiori.

L'invenzione non è evidentemente limitata alle applicazioni ed alle forme esecutive rappresentate e suddedescritte, ma ne abbraccia, invece, tutte le varianti particolarmente per quanto riguarda la struttura chimica a base di calcio e fosforo, la dimensione e la forma del dispositivo, la percentuale di porosità totale, la dimensione dei pori, nonché tutte le variabili relative al processo produttivo atte ad ottenere un prodotto in a base di calcio e fosforo con le caratteristiche richieste dalla specifica applicazione clinica.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo medico di sintesi per la rigenerazione e ricostruzione ossea ad azione osteoconduttiva, detto materiale bioattivo, essendo costituito da idrossiapatite ceramica, trifosfato di calcio ceramico e/o miscele dei due materiali, con una porosità totale interconnessa e controllata nel range 30 - 80% caratterizzata da due livelli porosimetrici: una porosità interconnessa con dimensione nel range 6 - 100 micron per il flusso dei liquidi fisiologici ed una macroporosità con dimensione nel range 100 - 2500 micron per la formazione di nuovo tessuto osseo attraverso lo sviluppo degli osteoni.
2. Dispositivo medico di sintesi secondo la riv. 1, caratterizzato dal fatto di costituire un supporto per l' associazione allo stesso di cellule e/o fattori di crescita per creare un effetto osteoinduttivo, capace cioè di suscitare risposte biologiche, e/o un supporto per il "rilascio di farmaci" al quale poter associare farmaci chemioterapici nelle terapie loco-regionali in patologie oncologiche e/o un supporto per il "rilascio di farmaci" al quale associare farmaci nelle terapie loco-regionali in patologie mediche.
3. Dispositivo medico di sintesi, secondo le rivv. precedenti, caratterizzato dal fatto

di essere ottenuto con un procedimento comprendente:

- una prima fase di miscelazione intima dei componenti, idrossiapatite o tricalcio fosfato o miscele dei due materiali, acqua distillata o solventi organici, fluidificanti e/o leganti) per la produzione della barbottina ceramica;
- una seconda fase di impregnazione della barbottina sulla matrice porosa, di origine naturale o sintetica, precedentemente selezionata in cui la barbottina stessa, grazie al suo grado di bagnabilità, si deposita e/o si adsorbe sulla matrice porosa;
- una terza fase in cui il componente poroso così realizzato è sottoposto ad un trattamento di essiccamiento che permetta l'eliminazione del fluido contenuto nella barbottina di partenza (acqua o solvente organico); l'essiccamiento può avvenire a temperatura ambiente in aria oppure, sempre in aria, a temperatura ed umidità controllata;
- una quarta fase in cui il componente poroso secco è sottoposto ad un ciclo di calcinazione in aria; tale ciclo termico permette l'eliminazione sottoforma di composti a base di carbonio, idrogeno ed ossigeno sia del supporto poroso sia di tutti gli additivi della barbottina, leganti e/o fluidificanti, grazie alla loro totale combustione che si completa entro i 250 - 900°C; il trattamento termico avviene normalmente in un forno a flusso d'aria.

forzata; questo permette la completa combustione delle sostanze organiche presenti

- una quinta fase di sinterizzazione in cui il componente poroso è trattato a temperature superiori che sono comprese fra 900 ed 1400°C; in tale fase viene effettuata una permanenza che varia da 0,5 a 4 ore alla massima temperatura; a sinterizzazione completata si procede al raffreddamento fino a temperatura ambiente in modo tale che il pezzo così realizzato viene lavorato meccanicamente e portato a misura a seconda delle specifiche dimensionali richieste.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.